

Novel Aspects in Development of Pelvic Adhesion Including Immunologic Factors

고려의대 산부인과

김 탁

I. 서 론

수술 후 발생하는 유착은 만성 골반통이나 장폐쇄증 그리고 불임 등을 야기하는데 부인과 수술과 중수돌기 절제술을 시행받은 환자에게서 가장 높은 빈도로 발생이 된다. 모든 개복수술의 약 3%는 유착으로 인하여 막힌 장수술 때문에 이루어지고 있는 실정으로 시기를 놓치면 생명을 위협할 정도로 위급한 상황이 초래되기도 한다. 이러한 유착의 형성은 처음 개복수술을 받은 환자들에서는 약 10% 내외에서 발생되지만 한 번 이상 개복수술을 받은 환자들의 경우 90% 이상에서 유착이 형성되는 것으로 보고되어 있다. 심지어는 불임 여성에게서 임신력을 높이기 위해서 시행하는 수술에서도조차 55%~100% 정도의 유착 발생을 보고한 바 있다 (Table 1). 유착이 발생하는 해부학적인 위치는 가장 많은 곳이 난소주위이고 다음이 난관채부위, 골반내벽, 디글라스와 부위, 그리고 대장의 순으로 알려져 있다. 최근에는 복강경을 사용하여 수술을 하더라도 개복을 한 경우와 유착 형성에는 큰 차이가 없는 것으로 보고되어 기존에 알려진 유착 형성의 원인 인자에 mesothelial층의 pH와 무산소혈증 등이 새로운 인자로 추가되어야 할 것으로 여겨진다.

II. 유착 발생의 기전

수술 후 유착 형성에 대한 명확한 기전이 정립되지는 못하였지만 유착 방지를 위하여 여러 가

Table 1. Occurrence of Adhesions After Fertility-Enhancing Procedure

	Time from initial procedure	Total No of pts	% of adhesion
Diamond et al.	1wk-12wk	106	86
DeCherney and Mezer	4wk-16wk	20	75
	1y-3y	41	76
Surrey and Friedman	6wk-8wk	31	71
	>6mo	6	83
Pittaway et al.	4wk-6wk	23	100
Trimbos-Kemper et al.	8d	188	55
Daniell and Pittaway	4wk-6wk	25	96

지 방법이 제안되어 사용되어 왔다. 여기에는 corticosteroids의 사용, non-steroidal anti-inflammatory drugs투여, calcium channel blockers투여, plasminogen activators의 사용, somatostatin (octreotide)투여, selective immunosuppressor (IL-4, IL-10, IL-1 antibody, TNF- α antibody)의 이용, surfactant투여, bioresorbable mechanical barriers (Table 2)의 사용, 그리고 최근 각광받고 있는 fibrinolytic agents (Table 3) 등이 있다. 수술 후 발생하는 유착을 예방하는 기본적인 원칙은 예나 지금이나 비슷하여 현재까지도 1942년에 Boys 등이 주창한 5가지가 그대로 받아들여져서 임상에서 적용되고 있다.

1. To limit or prevent initial peritoneal injury.
2. To prevent coagulation of the serous exudate.
3. To remove or dissolve the deposited fibrin.
4. To keep apart the fibrin-coated peritoneal surfaces until mesothelialization has occurred.
5. To inhibit fibroblastic proliferation once it is established.

최근에는 여기에 angiogenesis와 collagen 침착을 억제하는 항목이 하나 더 추가 되었다.

유착의 형성은 복강내에서 외부 또는 내부의 자극과 이로 인해 손상된 mesothelium의 복구 과정 중에 형성되는 fibrous band에 의해서 이루어 진다. 이러한 band는 얇고 가느다란 것부터 두껍

Table 2. Bioresorbable Mechanical Barriers

Abdominal Fluid	Hyskon (32% Dextran 70), Ringer's lactate,
Solid Materials	carboxymethylcellulose, Interceed (oxidized regenerated cellulose), Poloxamer 407, Polyactive, PRECLUDE Peritoneal Membrane, fibrin glue (Tissucol), Sefrafilm (bioresorbable membrane based on a chemically modified form of hyaluronic acid and carboxymethylcellulose)

Table 3. Action of Fibrinolytic Agents Used in the Prevention of Adhesion

Action	Agent	Year
Chemical attacks on fibrin	Fibrinogen	1909
	Hypertonic glucose	1911
Foreign digestive ferments	Pepsin	1930
	Trypsin	1930
	Papain	1922
Stimulation of intraperitoneal leukocytosis	Amniotic fluid	1928
Plasmin preparation	Plasmin	1955
	Actase	1961
	Fibrinolysin	1961
Plasminogen activator	Streptokinase	1950
	Urokinase	1983
	Tissue type plasminogen activator	1987

고 때로는 혈관을 포함하는 것 까지 다양하다. 유착의 형성은 손상된 두 조직이 서로 맞닿아야만 발생을 하고 한쪽이 손상받지 않은 정상 mesothelium을 가지고 있으면 유착은 발생되지 않는다.

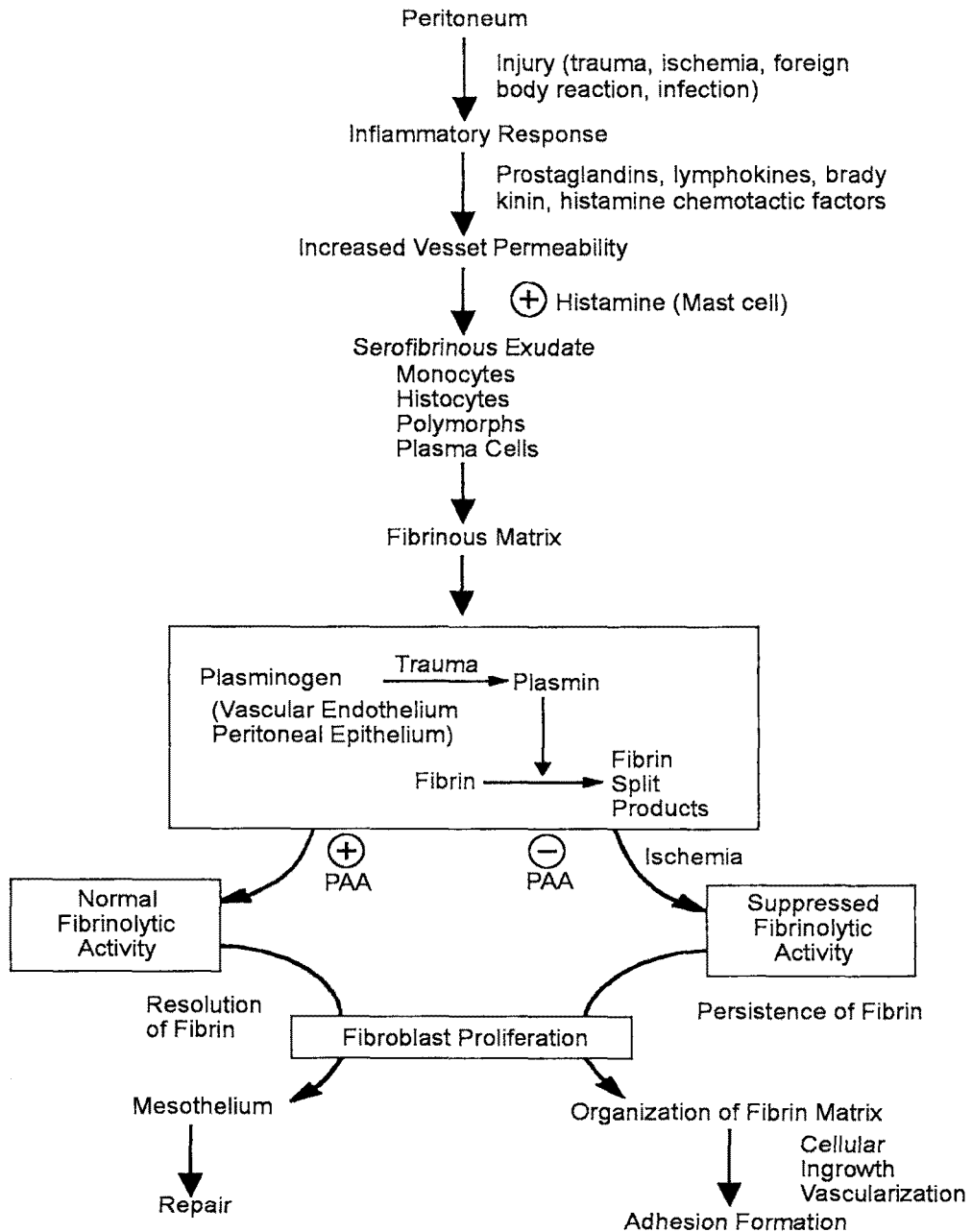


Figure 1. Cascade of events leading to adhesion formation after an insult to the peritoneum

외부의 자극은 크게 2가지로 나누어지는데 mechanical 자극과 non mechanical 자극으로 요약되는데 다음과 같다.

1. Mechanical 자극 - incision, laceration, contusion, abrasion, tearing 등과 같이 주로 수술자에 의해서 발생이 되는 자극들이다.
2. Non mechanical 자극 - diathermy 또는 laser와 같은 heat, 거즈나 실조각 (lint), hair, sutures 등에 의한 foreign body reaction, 그리고 sepsis, ischemia, malignancy, inflammatory reaction, irradiation 등과 같은 자극들이다.

유착이 형성되는 기전은 자극으로 인하여 복막에 손상이 오게 되면 염증 반응으로 histamine, kinnin, compliment, prostaglandin E와 F, lymphokine, lysozyme, bradykinnins, serotonin, leukocyte chemotactic factor 등에 의해서 혈관의 투과성이 증가하게 되고 이로 인해 inflammatory exudate와 fibrin matrix가 형성이 되게 된다. 여기에 thromboplastin이 혈관 밖으로 나온 혈장 성분에서 혈액 응고 인자들을 활성화시켜서 fibrin clots형성에 일조를 하게 된다. 정상 조직에서는 이 경우 형성된 fibrin matrix가 fibrinolysis에 의하여 분해가 되어 버리나 손상받은 조직에서는 fibrinolytic activity가 억제되어 fibrin이 계속 남아 있게 되고 여기에 fibroblast가 반응하게 되어 유착이 형성되게 된다 (Figure 1).

유착 형성의 morphogenesis의 과정은 다음과 같다 (Figure 2-5).

Milligan과 Raftery 등의 수술 후 형성된 유착 조직의 조직학적인 연구에 의하면 수술 후 처음 1~3일 사이에는 주로 polymorphonuclear leukocytes (PMN)과 macrophages, eosinophils, red blood cells, tissue debris, 그리고 necrotic cells들이 모여서 fibrin matrix를 형성하게 되고 4일째부터는 주로

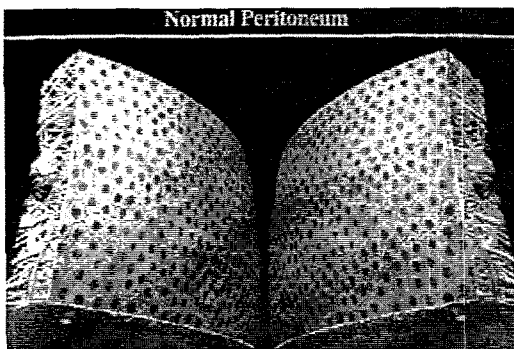


Figure 2. The parietal peritoneum covers the pelvic sidewalls, and the visceral peritoneum covers the surface of all the abdominal-pelvic organs except the ovary. The surface of the peritoneum is composed of mesothelial cells that are supported by a scaffold of connective tissue. Interlaced within the connective-tissue support matrix are fibroblastic-like epithelial cells and a rich microcirculation.

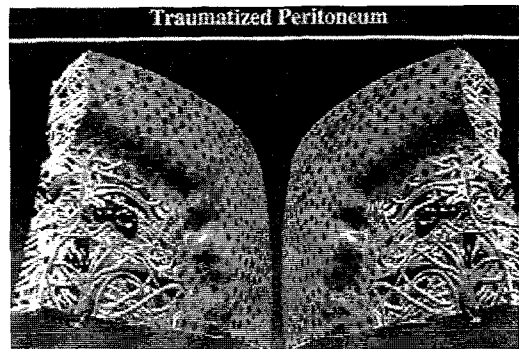


Figure 3. In response to peritoneal trauma, the mesothelial cells die and promptly desquamate, leaving a denuded area. The border of this damaged area contains dying epithelium that is eventually sloughed from the site. The process of re-epithelialization is initiated by the local production of chemotactic messengers that arise from the coagulation process.

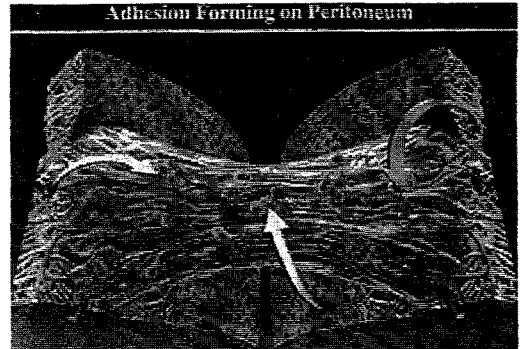
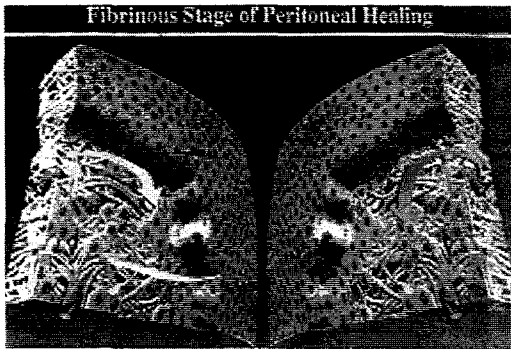


Figure 4. Healing of the peritoneum occurs primarily by re-epithelization of the damaged site. New epithelial cells are attracted to the site of injury by chemotactic messengers released by platelets, blood clots, or leukocytes within the injured tissue. At this point, healing of the peritoneum differs from skin repair. With skin, healing occurs primarily at the periphery of the injury. As a result, the duration of healing directly correlates with the size of the injury: larger injuries take longer to heal than smaller ones. In contrast, remesothelialization of peritoneal injuries occurs by the formation of multiple "islands" of new mesothelial cells scattered over the peritoneal surface. The source of these epithelial cells is controversial and includes adjacent normal mesothelial cells and subperitoneal fibroblasts. The mesothelial cells in each island continue to divide until the surface of the entire site of injury is covered by new mesothelium.

Figure 5. Under the ischemic conditions present after surgical trauma, fibrinolytic activity is suppressed, resulting in persistence of the fibrin bands. Once the fibrin bands are infiltrated with fibroblasts, they become organized to form what are clinically identified as adhesions.

도 나타나게 된다. 그후 2주~2달 사이에 유착 조직에는 mast cell의 수가 약간 증가하게 되며 macrophage에 의해 collagen fibril로 유착 조직의 세포들이 바뀌게 된다. 이들 세포들이 복막의 유착 형성 과정의 병태 생리에 매우 중요한 역할을 담당할 것이라는 가정이 수 년 전부터 제기되어 왔지만 아직까지도 정립된 학설은 없다. 유착 형성 과정은 여러 가지의 다양한 요소가 관여 되지만 그 중에서도 중요한 한가지가 inflammatory process인데 복막에 외부의 자극이 가해지게 되면 감염이 없다하더라도 보통 3시간 이내에 혈관의 투과성이 증가하게 되어 복강내로 장액혈성 삼출액이 분비되는데 이 삼출액속에 다량의 PMN과 주로 macrophage들인 커다란 단핵 세포들이 포함되어 있다. 보통 복강액에는 3000/ml 이하의 세포들이 들어 있는데 이들의 대부분은 macrophage와 lymphokine으로 구성되어 있는데 injury 후 3일까지에는 PMN과 fibrin이 훨씬 많고 그 이후에는 새로 유입된 macrophage와 mesothelial cell 그리고 fibroblast들로 바뀌게 된다.

macrophage가 fibrin matrix를 구성하는 주요 세포가 되고 fibroblast도 나타나게 된다. Mast cell은 5일경부터 나타나기 시작하는데 이때부터는 unorganized fibrin은 사라지게 된다. 많은 fibroblast와 macrophages가 모여서 syncytium을 형성하게 되는데 이때 collagen bundle이 나타난다. 7일째에 가서 collagen과 fibroblast가 유착 조직의 주요 성분을 구성하게 되며 작은 혈관

최근 일부 연구에 의하면 수술 후 유착 형성에 가장 연관이 많을 것으로 여겨지는 세포들은 PMN과 macrophage인데 아직까지도 이에 대한 체계적인 연구나 이론의 정립이 미흡한 상태이다. PMN이 복막의 유착 형성에 관계한다는 연구는 Arrajab 등이 PMN의 receptor-counterreceptor pair 인 CD11/CD18에 부착할 수 있는 monoclonal antibody를 사용해서 내피 세포에 PMN의 부착과 이동을 억제시킨 군과 대조군을 대상으로 해서 유착의 정도를 비교하여 보았는데 anti-CD11/CD18 antibody를 사용하여 PMN과 내피 세포의 결합을 억제한 군, 즉 복강내로 PMN의 이동을 감소시

킨 군에서 유착의 정도가 증가함을 관찰하여 수술 후 유착 형성에 PMN이 중요한 역할을 담당할 것이라고 발표한 바 있다. 이들은 PMN이 혈관의 내피 세포에 부착을 하게 되면 PMN과 내피 세포로부터 protease와 toxic oxygen products가 분비되게 되는데 이들이 microvascular permeability, edema, thrombosis 등을 증가시키고 intercellular gap 형성을 초래하여 내피 세포의 손상을 일으키게 되고 PMN-PMN aggregation을 형성하여 microvascular 순환을 방해해서 내피 세포의 괴사를 유도하여 유착 형성을 억제하는 것으로 설명하고 있다. 또 다른 기전으로는 PMN이 분비하는 protease가 유착 형성의 주요 구성 성분인 collagen을 변성시켜서 유착 형성을 방지하는 것으로 알려져 있다. 이러한 protease에는 serine proteases와 metalloproteinases가 있는데 전자가 collagen 변성의 70%를 담당하고 후자가 30%를 담당하는 것으로 알려져 있다. 또한 PMN은 유착 형성을 방지하는 것으로 알려진 macrophage의 기능을 조절하는 작용이 있는 것으로 보고되어 있다. 반면 Sopata 등은 PMN이 유착 형성의 주요 구성 성분인 collagen으로 형성된 extracellular matrix의 변성을 일으키는 것에 대해 그렇지 않다고 반대의 보고를 하였고 Hogstrom 등과 Jonsson 등도 PMN으로부터 분비되는 oxygen radical과 neutral protease 역시 collagen 변성을 일으키지 않는다고 상반된 결과를 보고하였다. 최근 Vural 등도 Arrajab 등의 연구와 상반되는 결과를 발표하였는데 이들은 cytokine이나 super oxide의 chemotaxis, migration, cell adhesion, 합성과 분비 능력은 비슷하지만 leukocytes에 대해서는 반대의 효과를 가지고 있는 cyclophosphamide와 granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)를 이용하여 유착 형성에 PMN의 영향에 대한 연구를 하였는데 PMN이 적은 군에서 유착 형성이 의미있게 감소하는 것을 관찰하여 보고한 바 있다. 따라서 현재의 상황에서는 PMN의 수나 그 기능의 억제 또는 활성도가 수술 후 유착 형성의 정도에 중대한 역할을 담당할 것이다 라는 정도만이 조심스럽게 제시되고 있다.

복강내 macrophage는 기능적인 변화를 통해서 손상된 복막에 작용하는데 직접적으로는 손상된 위치에 바로 붙어서 상처 치유에 관여를 하고 간접적으로는 cytokine분비를 통하여 그 기능을 나타낸다. 상처 치유 기간 동안에 순서대로 PMN, macrophage, 그리고 fibroblast들이 손상된 복막 조직에 나타나는데 이러한 세포들이 기원이 말초혈액이나, 주위 조직 또는 복강내액인지의 여부에 관계없이 유착을 포함한 상처 치유의 기전에 관여하리라는 추측은 일찍부터 알려졌으나 현재까지 생화학적, 세포학적 연구 결과는 거의 없는 상태이다.

Haney에 의하면 복막의 macrophage가 손상된 복막의 치유에 매우 중요한 역할을 할 것이라는 3가지의 간접적인 증거들을 제시하였는데 다음과 같다.

1. 복막의 macrophage가 분비하는 soluble factors가 in vitro에서 복막 조직 재건 세포의 기능과 증식에 변화를 줄 수 있다.
2. macrophage의 형태학적인 특징을 가지고 있는 round cell들이 wound 표면에 붙어 있다.
3. 많은 단핵 phagocytes가 수술 후 유착 방지를 위해서 놓여진 surgical barriers가 놓여 있는 복막에 붙어 있다.

또 다른 연구자는 macrophage가 fibroblast의 분화와 증식을 조절하고 plasminogen activator와 같은 neutral protease의 분비를 조절해서 손상된 조직의 치유와 유착 형성의 완화에 중요한 역할을 담당할 것이라고 보고하였다. 그들의 연구에 의하면 protease peptone을 복강내로 주입하여 복막에 macrophage의 수를 증가시킨 군과 macrophage 자체를 복강내로 이식시켜 그 수를 증가시킨

군에서는 수술 후 유착 형성이 현저하게 줄어드는 것을 관찰한 반면, 아무런 처치를 하지 않은 대조군이나 복강내 세척을 통하여 복막의 macrophage의 수를 감소시킨 군에서는 수술 후 유착 형성이 앞의 두 군에 비해서 현저하게 증가되는 것을 관찰하여 복막 macrophage가 복막의 유착 형성을 억제하는데 관여함을 보고하였다. 그런데 macrophage가 유착 형성을 억제하기 보다는 증가시킨다는 연구 결과도 보고되어 있는데, Dimitrijevch 등과 Haney 등은 각각 다른 실험실에서 한 연구로 macrophage가 유착 방지를 위해서 손상된 복막 위에 올려 놓는 barrier of oxidized pelvic regenerated cellulose의 변성을 초래해서 오히려 유착 형성을 조장한다고 보고한 바 있다. Olive 등은 원인 불명성 불임환자 군에서 복막 macrophage의 수가 증가되는데 그 기능적인 면에서 다른 macrophage들에 비해서 활성도도 높은 것으로 발표하였는데 Halme 등의 자궁내막증 환자에서 macrophage의 수가 증가되고 그 활성도가 높다고 보고한 연구와도 일맥 상통하는 결과였다. 또한 Chegini 등에 의하면 macrophage에서 분비되는 성장 인자 중 transforming growth factor- β 는 부적절한 fibroblast 증식에 관여하고 이 인자에 대한 immunoneutralization이 복막의 유착 형성을 줄였다고 보고하여 macrophage가 유착 형성을 억제하는 것이 아니고 조장하는 기능이 있다고 주장한 바 있다. 복막의 macrophage의 활성화 정도에 따라 cytokine분비 능력도 변화되는 것으로 알려져 있어서 궁극적으로는 유착 형성이나 방지에 macrophage의 역할은 macrophage가 복막 조직이 손상되기 전의 상태의 활성도가 손상 후에 어떻게 변화하는 가를 밝히는 것이 우선적으로 해결해야 할 점이라고 사료된다.

III. 결 론

향후 수술 후 유착 형성의 기전을 밝히고 예방을 위한 연구는 다음 5가지로 요약될 수 있다.

1. 유착 형성시 관여되는 세포 특히 PMN과 macrophage들의 상호 작용과 분자 생물학적인 연구가 필요
2. 유착 형성시 fibrin과 fibrinolysis의 역할 규명
3. 유착 형성과 예방에 대한 임상전 및 임상연구의 표준화가 필요
4. 유착 형성과 이로 인한 합병증에 대한 연관성 규명
5. 위치에 따른 효과적인 예방차원의 약물 사용 방법을 규명

참 고 문 헌

- Arrajab A, et al. The role of neutrophils in peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995; 61: 143.
- Arrajab A, et al. Enhancement of peritoneal macrophages reduces postoperative peritoneal adhesion formation. *J Surg Res* 1995; 58: 307.
- Haney AF. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum. *Fertil Steril* 2000; 73: 988.
- Bakkum EA, et al. Natural course of postsurgical adhesion. *Microsurgery* 1995; 16: 650.
- Bertram P, et al. Intraperitoneal transplantation of isologous cells for prevention of adhesion. *Eur J Surg* 1999; 165: 705.

- Birol Vural, et al. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 1990; 14: 49.
- Hellebrekers BWJ, et al. Effect of five different barrier materials on postsurgical adhesion in the rat. *Hum Reprod* 2000; 15: 1358.
- Hellebrekers BJW, et al. Use of fibrinolytic agent in the prevention of postoperative adhesion formation. *Fertil Steril* 2000; 74: 203.
- DiZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg* 1997; 577: 10.
- Drollette CM, et al. Pathophysiology of pelvic adhesion. Modern trends in preventing infertility. *J Reprod Med* 1992; 37: 107.
- Dobbie JW. New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 97.
- Kuraoka S, et al. Effects of IL-1 on postsurgical macrophage secretion of protease and protease inhibitor activities. *J Surg Res* 1992; 52: 71.
- Milligan DW, et al. Observation on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg* 1974; 61: 274.
- Yesildaglar N, et al. The mouse as a model to study adhesion formation following endoscopic surgery: a preliminary report. *Hum Reprod* 1999; 14: 55.
- Yesildaglar N, et al. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod* 2000; 15: 687.
- Raftery AT. Regeneration of peritoneum: a fibrinolytic study. *J Anat* 1979; 129: 659.
- Rodgers KE, et al. Protease and protease inhibitor secretion by postsurgical macrophages following in vitro exposure to tolmetin. *Agents Actions* 1992; 36: 248.
- Rodgers KE, et al. Modulation of peritoneal re-epithelialization by postsurgical macrophages. *J Surg Res* 1992; 53: 542.
- Stovall TG, et al. Predictors of pelvic adhesions. *J Reprod Med* 1989; 34: 345.
- Yasuda M, et al. A novel effect of polymorphonuclear leukocytes in the facilitation of angiogenesis. *Life Sci* 2000; 21: 2113.